

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Januar 2003 (16.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/004026 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/445**,
31/4545, C07D 211/26, 211/32, 211/70, 401/12

(74) Anwälte: **KUTZENBERGER, Helga** usw.; Kutzenberger
& Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07379

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Juli 2002 (03.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 32 746.3 5. Juli 2001 (05.07.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstr. 6, 52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **SUNDERMANN, Bernd** [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE). **HOENEN, Lambert** [DE/DE]; Eburonenstr. 24, 52074 Aachen (DE). **BUSCHMANN, Helmut** [DE/ES]; Carrer Est, 24, E-08950 Esplugues de Llobregat (ES). **KÖGEL, Babette-Yvonne** [DE/DE]; Am Daens 28, 52379 Langerwehe-Hamich (DE). **FRIDERICH, Elmar** [DE/DE]; Zehntweg 24, 52223 Stolberg (DE).

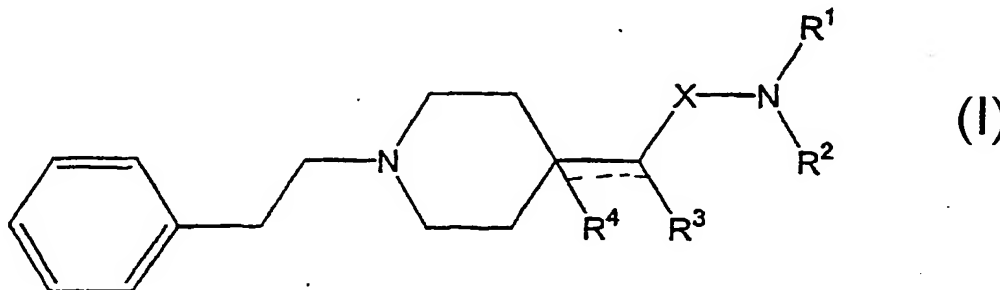
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die "Erklärungen" ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED 1-PHENETHYLPYPERIDINE COMPOUNDS USED AS INTER ALIA ANALGESICS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 1-PHENETHYLPYPERIDINVERBINDUNGEN, DIE UNTER ANDEREM ALS ANALGETIKA VERWENDUNG FINDEN



(57) Abstract: The invention relates to substituted 1-Phenethylpiperidine compounds, a method for the production thereof, medicaments containing said compounds and the use of said compounds in the production of medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

WO 03/004026 A1

SUBSTITUIERTE 1-PHENETHYLPYPERIDINVERBINDUNGEN, DIE UNTER ANDEREM ALS ANAL
ANALGETIKA VERWENDUNG FINDEN

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 1-Phenethylpyperidin-
verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese
5 Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von
Arzneimitteln.

Schmerz gehört zu den Basissymptomen in der Klinik. Es besteht ein weltweiter
Bedarf an wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für
10 eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und
nichtchronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und
zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist,
dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die
auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur
15 Noziception in letzter Zeit erschienen sind.

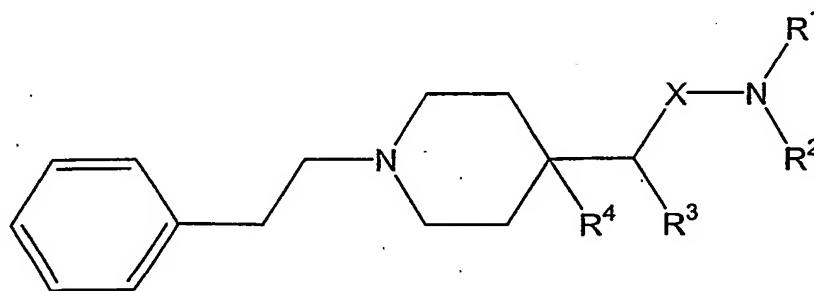
Klassische Opiode, wie beispielsweise das Morphin, sind bei der Therapie
starker bis sehr starker Schmerzen wirksam. Als unerwünschte
Begleiterscheinungen weisen sie jedoch unter anderem Atemdepression,
20 Erbrechen, Sedierung, Obstipation sowie Toleranzentwicklung auf. Nach
weiteren schmerzhemmenden Mitteln wird weltweit geforscht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, neue Wirkstoffe zur
Verfügung zu stellen, die sich insbesondere als pharmazeutische Wirkstoffe in
25 Arzneimitteln eignen.

Diese Wirkstoffe sollen sich insbesondere zur Bekämpfung von Schmerz, zur Behandlung von Migräne, Diarrhoe, Haminkontinenz, Pruritus, inflammatorischen Reaktionen, allergischen Reaktionen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch, Entzündungen oder zur Lokalanästhesie eignen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung substituierter 1-Phenethylpiperidinverbindungen der nachstehenden allgemeinen Formel I gelöst, die eine ausgeprägte analgetische Wirkung aufweisen und die sich insbesondere auch zur Behandlung von Migräne, Diarrhoe, Haminkontinenz, Pruritus, inflammatorischen Reaktionen, allergischen Reaktionen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch, Entzündungen oder zur Lokalanästhesie eignen.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen der allgemeinen Formel I



I,

worin

X für eine Methylen-(CH₂)- oder Carbonyl-(C=O)-Gruppe, vorzugsweise für eine Methylen-(CH₂)-Gruppe steht,

- R¹ für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest, steht,

- R² für H, COR⁵, SO₂R⁵, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₁₋₁₀-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest einfach ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₂₋₁₀-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten oder zumindest einfach ungesättigten cycloaliphatischen C₃₋₈-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für H, COR⁵, SO₂R⁵ oder einen C₁₋₆-Alkyl-Rest, besonders bevorzugt für H oder COR⁵, steht,

- R³ und R⁴ jeweils für H oder zusammen für eine Bindung, vorzugsweise jeweils für H, stehen,

- R⁵ für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₁₋₁₀-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest einfach ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₂₋₁₀-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten oder zumindest einfach ungesättigten cycloaliphatischen C₃₋₈-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über

eine C₁₋₃-Alkyl-Gruppe gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für einen C₁₋₆-Alkyl-Rest oder für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest, steht,

5

als freie Base oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes sowie entsprechender Racemate, Enantiomeren und Diastereomeren.

Die aliphatischen Reste können einfach oder mehrfach substituiert sein. Sofern diese Reste mehr als einen Substituenten aufweisen, können diese gleich oder verschieden sein und sowohl an dem selben wie auch an verschiedenen Atomen des aliphatischen Restes gebunden sein. Die aliphatischen Reste können vorzugsweise mit einem Halogen-Rest und/oder einer Hydroxyl-Gruppe, besonders bevorzugt mit F und/oder Cl substituiert sein.

15

Gesättigte aliphatische Reste können bevorzugt ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls wenigstens einfach substituiertem Methyl, Ethyl, Propyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl und 1-Methylpentyl. Substituierte aliphatische Reste können besonders bevorzugt CHF₂ oder CF₃ sein.

20

Ungesättigte aliphatische Reste können bevorzugt ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Vinyl (Ethenyl), Allyl (2-Propenyl) und 1-Propinyl.

25

Die cycloaliphatischen Reste können einfach oder mehrfach substituiert sein. Sofern die cycloaliphatischen Reste mehr als einen Substituenten aufweisen, können diese gleich oder verschieden sein und sowohl an dem selben wie auch an verschiedenen Atomen des cycloaliphatischen Restes gebunden sein. Die

cycloaliphatischen Reste können bevorzugt mit einem Halogen-Rest und/oder einer Hydroxyl-Gruppe, vorzugsweise mit Fluor und/oder Chlor substituiert sein.

- Die cycloaliphatischen Reste können bevorzugt ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls wenigstens einfach substituiertem Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

- Der Ausdruck Aryl-Rest umfaßt im Sinne der vorliegenden Erfindung auch solche aromatischen Kohlenwasserstoffreste, die mit einem gesättigten oder zumindest teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoff-Ringsystem kondensiert sind. Bevorzugt ist als Aryl-Rest ein gegebenenfalls wenigstens einfach substituierter Phenyl- oder Naphthyl-Rest.

- 15 Sofern der Aryl-Rest mehr als einen Substituenten aufweist, können diese gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind diese Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus OR^6 , Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, CF_3 , CN, NO_2 , NR^7R^8 , C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{3-8} -Cycloalkoxy und unsubstituiertem oder wenigstens einfach mit OR^6 , Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, CF_3 , CN, NO_2 , NR^7R^8 , C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy oder C_{3-8} -Cycloalkoxy substituiertem Phenyl und unsubstituiertem oder wenigstens einfach mit OR^6 , Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, CF_3 , CN, NO_2 , NR^7R^8 , C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy oder C_{3-8} -Cycloalkoxy substituiertem Naphtyl, wobei

25

R^6 für H, einen C_{1-10} -Alkyl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest, einen unsubstituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen unsubstituierten, über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht, R^7 und R^8 , gleich oder verschieden, für H, einen C_{1-10} -Alkyl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest, einen unsubstituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen unsubstituierten, über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest stehen,

oder die Reste R^7 und R^8 zusammen die Gruppe $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NR^9CH_2CH_2-$, oder $-(CH_2)_{3-6}$ bedeuten, wobei

der Rest R^9 für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen unsubstituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über unsubstituierten, über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht.

15

Unter einem Heteroaryl-Rest werden im Sinne der vorliegenden Erfindung auch solche heteroaromatischen, vorzugsweise 5- oder 6-gliedrigen Kohlenwasserstoff-Reste verstanden, die mit einem gesättigten oder teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoff-Ringsystem kondensiert sind. Vorzugsweise enthalten die Heteroaryl-Reste ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel.

20

Bevorzugte Heteroaryl-Reste sind ausgewählt aus der Gruppe von unsubstituiertem oder wenigstens einfach substituiertem Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin und Chinazolin.

25

NON C'E' L'INDAZOLO

Sofern der Heteroaryl-Rest mehr als einen Substituenten aufweist, können diese gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind diese Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus OR⁶, Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, CF₃, CN, NO₂, NR⁷R⁸, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy,

- 5 C₃₋₈-Cycloalkoxy, unsubstituiertem Phenyl und unsubstituiertem Naphtyl, wobei die Reste R⁶, R⁷ und R⁸ die vorstehend angegebene Bedeutung haben. Ganz besonders bevorzugt sind folgende substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen und deren entsprechende physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise deren Hydrochloride:

10

2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylacetamid,

[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-ethyl]phenylamin,

- 15 2-(1-Phenethylpiperidin-4-yliden)-N-phenyl-acetamid,

N-(2-Methoxyphenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-acetamid,

N-(4-Methoxyphenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-acetamid,

20

2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-(2-trifluormethoxyphenyl)acetamid,

(4-Methoxyphenyl)-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]amin,

- 25 2-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethylamino]phenol,

N-(3-Methoxyphenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)acetamid,

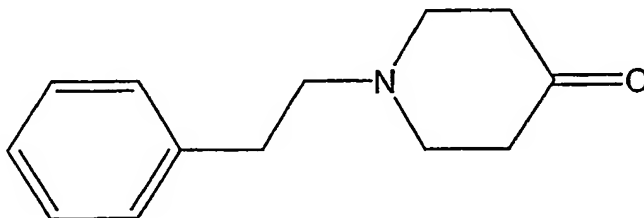
N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)acetamid,

- N-(4-Chlor-2-fluorphenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)acetamid,
2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-(3-trifluormethylphenyl)acetamid,
5 [2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]-(3-trifluormethylphenyl)amin,
(3-Methoxyphenyl)-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]amin,
10 4-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethylamino]phenol,
(4-Chlor-2-fluorphenyl)-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]amin,
3-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethylamino]phenol,
15 N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]acetamid,
N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]propionamid,
20 N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]benzamid,
N-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]-N-(3-trifluormethylphenyl)acetamid,
N-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]-N-phenylacetamid,
25 N-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]-N-phenylbenzamid,
(4-Methylpyridin-2-yl)-[2-(1-phenethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]amin und

(4,6-Dimethyl-pyridin-2-yl)-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yliden)-ethyl]amin.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur
Herstellung von substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen der
5 vorstehend angegebenen allgemeinen Formel I, gemäß dem

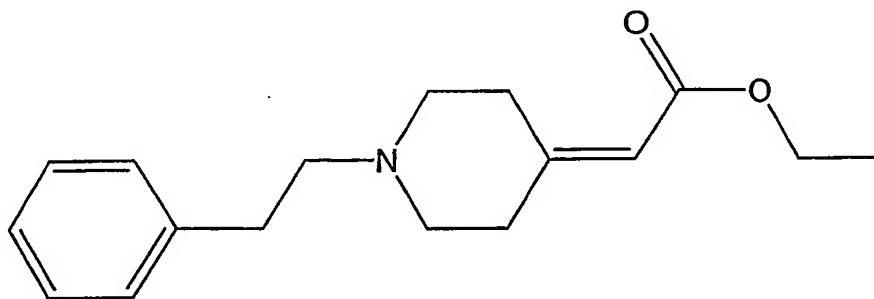
(a) 1-Phenethylpiperidin-4-on der Formel II



II

10

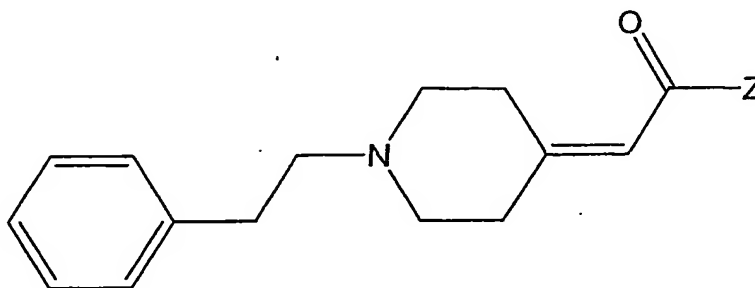
mit Triethylphosphonoacetat in Lösung zu (1-Phenethylpiperidin-4-yliden)-
essigsäureethylester der Formel III



III

15 umgesetzt und dieser gegebenenfalls nach üblichen Methoden gereinigt
und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert wird,

(b) gegebenenfalls der (1-Phenethylpiperidin-4-yliden)-essigsäureethylester der Formel III nach üblichen Methoden in eine Verbindung der allgemeinen Formel IV überführt,



5

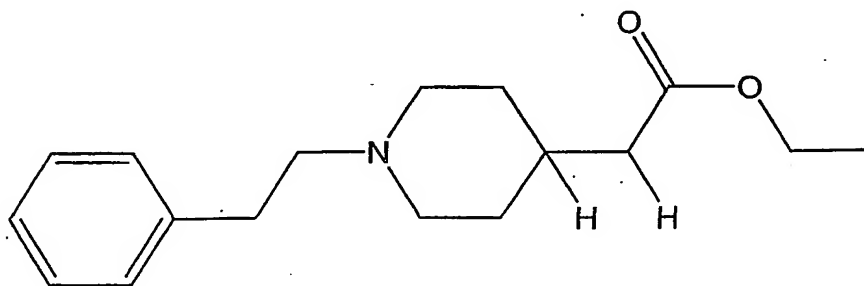
IV

worin Z für eine Gruppe steht, die das Carbonylkohlenstoffatom für die Umsetzung mit einem Amin aktiviert, die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel IV gegebenenfalls nach üblichen Methoden gereinigt und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert wird,

10

(c) gegebenenfalls wenigstens eine der Verbindungen der Formel III oder IV in Lösung zu einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel III'

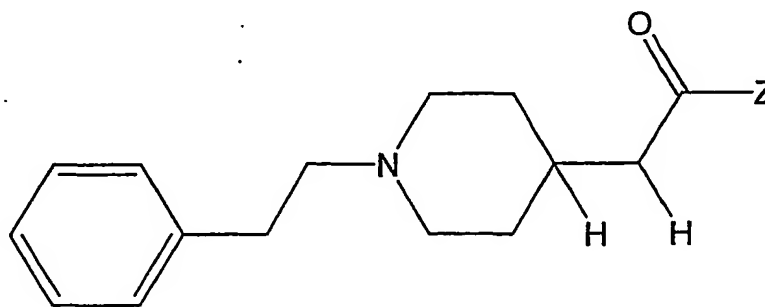
15



III'

oder zu einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel IV'

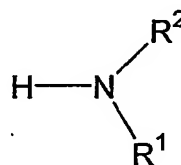
10



IV'

- reduziert und die entsprechende Verbindung gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden gereinigt und/oder gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden isoliert wird,

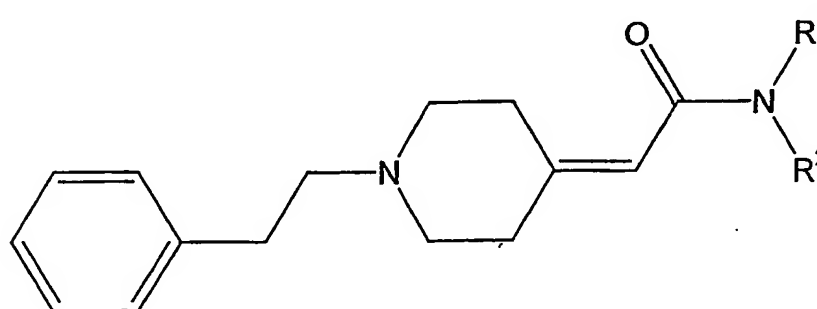
(d) wenigstens eine Verbindung der Formel III, III', IV und IV' in Lösung mit einem primären oder sekundären Amin der allgemeinen Formel V,



V

10

worin R^1 und R^2 die Bedeutung gemäß der oben angegebenen allgemeinen Formel I haben, zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel Id

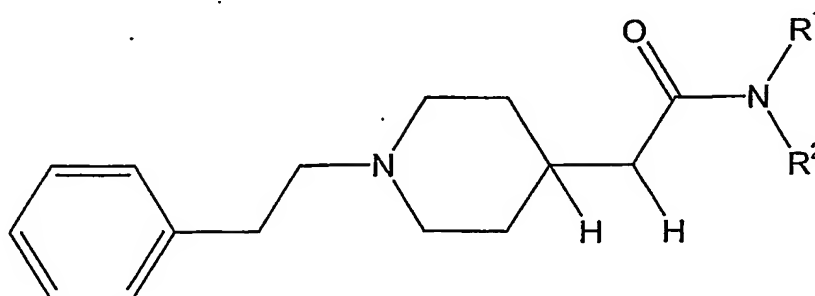


Id

15

11

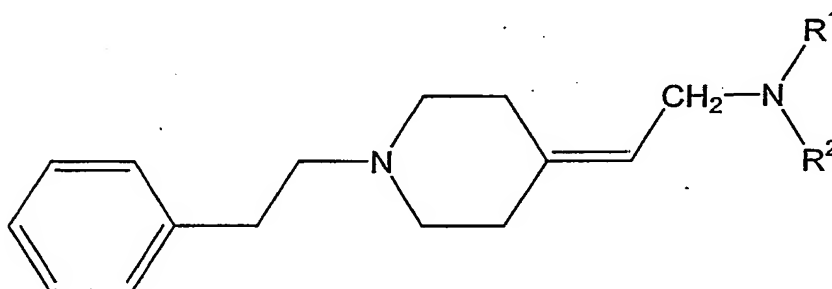
und/oder wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel Id'



Id'

umsetzt und diese gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden gereinigt
5 und/oder gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden isoliert wird,

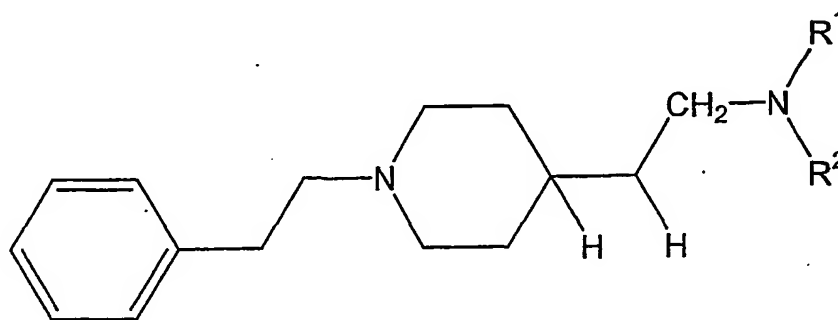
(e) gegebenenfalls wenigstens eine der Verbindungen der allgemeinen Formel Id und/oder Id' durch Reduktion in Lösung in wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel le



10

le

und/oder wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel le'



1e'

überführt, worin R¹ und R² jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,
 5 und diese gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden gereinigt und/oder
 gegebenfalls jeweils nach üblichen Methoden isoliert wird,

(f) gegebenenfalls wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel 1e
 und/oder 1e', worin der Rest R² für H steht, nach üblichen, dem Fachmann
 10 bekannten Methoden in wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel 1e
 und/oder 1e' überführt, worin der Rest R² für COR⁵, SO₂R⁵, einen
 gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder
 unverzweigten aliphatischen C₁₋₁₀-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens
 einfach substituierten, zumindest einfach ungesättigten, verzweigten oder
 15 unverzweigten aliphatischen C₂₋₁₀-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens
 einfach substituierten, gesättigten oder zumindest einfach ungesättigten
 cycloaliphatischen C₃₋₈-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach
 substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C₁₋₃-Alkyl-
 Gruppe gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-
 20 oder Heteroaryl-Rest steht, wobei der Rest R⁵ die oben angegebene
 Bedeutung hat und diese gegebenenfalls nach üblichen Methoden gereinigt
 und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert wird.

Die jeweils einzusetzenden Ausgangsverbindungen sowie die benötigten Reagenzien sind allgemein am Markt käuflich erhältlich oder können nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

- 5 Die zum Einsatz kommenden Lösungsmittel und Umsetzungsbedingungen entsprechen den für diese Typen von Reaktionen üblichen Lösungsmitteln und Umsetzungsbedingungen. Diese sind dem Fachmann beispielsweise aus A.P. Gray et al., J. Org. Chem., 26, 1961, Seiten 3368-3373, P.C. Jain et al., Indian J. Chem. 10, 1972, Seiten 455-460, T. Weida et al, J. Med. Chem. 39, 1996, 10 Seiten 380-387, H. Sugimoto et al, J. Med. Chem. 33, 1990, Seiten 1880-1887, P. Bernard et al., J. Comp. Aided Mol. Desig. 13, 1999, Seiten 355-371 und der jeweils darin zitierten Literatur bekannt. Die entsprechenden Literaturbeschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

15

- Die Überführung des (1-Phenethylpiperidin-4-yliden)-essigsäureethylesters der Formel III in eine Verbindung der allgemeinen Formel IV, worin das Carbonylkohlenstoffatom für die Umsetzung mit einem Amin aktiviert ist, kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen, wie 20 beispielsweise in M. Bodansky, "The Peptides", Band 1, 1979, Seiten 105-196 beschrieben. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

- In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens 25 steht die Gruppe Z für OH, Cl oder Succinimid.

Die Reduktion der Verbindungen der Formel III bzw. IV zu den Verbindungen der Formel III' bzw. IV' kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. In einer bevorzugten Ausführungsform des

- 5 Gegenwart eines Übergangsmetall-Katalysators, vorzugsweise in Gegenwart von Palladiumstaub, in einem geeigneten Lösungsmittel. Die Reduktion kann bei verschiedenen Wasserstoffdrücken, vorzugsweise unter einem Wasserstoffdruck von 1 bis 200 bar, vorzugsweise 1 bis 5 bar durchgeführt werden.

10.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel III, III', IV und IV' mit primären oder sekundären Aminen der allgemeinen Formel V kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Bevorzugt erfolgt die Umsetzung mit einem primären oder sekundären Amin der allgemeinen Formel

- 15 V in Gegenwart von n-Butyllithium.

Die Reduktion der Verbindung der allgemeinen Formel Id oder Id' zu Verbindungen der allgemeinen Formel Ie oder Ie' kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. In einer bevorzugten

- 20 Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in organischer Lösung oder mit Aluminiumhydrid (Alan), das in situ aus Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid gebildet wird.

- 25 Die erfindungsgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen der allgemeinen Formel I können nach dem erfindungsgemäßen Verfahren sowohl in Form ihrer freien Base als auch in Form eines Salzes isoliert werden.

Die freie Base der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I kann vorzugsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure,

Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in das entsprechende physiologisch

5 verträgliche Salz übergeführt werden.

Die Überführung der freien Base der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I in das entsprechende Hydrochlorid kann ebenfalls bevorzugt auch durch Versetzen der in einem geeigneten organischen

10 Lösungsmittel, wie z.B. Butan-2-on (Methylethylketon), gelöst erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I als freie Base mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) erhalten werden.

Die freie Base der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen

15 Formel I kann weiterhin bevorzugt auch mit der freien Säure oder einem Salz eines Zuckerersatzstoffes, wie z.B. Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam, in das entsprechende physiologisch verträgliche Salz übergeführt werden.

Sofern die erfindungsgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen

20 der allgemeinen Formel I einen Phenol-Rest aufweisen, können diese durch Etherspaltung nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden aus dem korrespondierenden Methylether hergestellt werden. Vorzugsweise erfolgt die Etherspaltung mit Protonen- oder Lewis-Säuren oder mit Diisobutylaluminiumhydrid.

25 Ebenfalls bevorzugt kann die Spaltung von Methylestern mit Aluminiumhydrid (Alan) erfolgen, das vorzugsweise in situ aus Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid gebildet wird.

- Sofern die erfindungsgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen der allgemeinen Formel I nach dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren in Form ihrer Racemate oder anderer Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese nach
- 5 üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren getrennt und ggf. isoliert werden. Beispielhaft seien chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normaldruck oder unter erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation genannt. Dabei können insbesondere einzelne
- 10 Enantiomeren, z.B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildete diastereomere Salze voneinander getrennt werden.
- 15 Die erfindungsgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen der allgemeinen Formel I sind toxikologisch unbedenklich und eignen sich daher als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln.
- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel,
- 20 die wenigstens eine erfindungsgemäße substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindung der allgemeinen Formel I sowie gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten.

25

Sofern die erfindungsgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen der allgemeinen Formel I oder deren entsprechende physiologisch verträgliche Salze chiral sind, können sie in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Enantiomeren, ihrer reinen Diastereomeren oder in Form eines Gemisches aus

5 wenigstens zwei der vorstehend genannten Stereoisomeren in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel vorliegen. Ebenso können die erfindungsgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidin-Verbindungen der allgemeinen Formel I auch in Form von Mischungen ihrer Enantiomeren oder Diastereomeren in dem Arzneimittel vorliegen. Diese Mischungen können die

10 jeweiligen Stereoisomeren in jedem beliebigen Mischungsverhältnis aufweisen.

Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Bekämpfung von Schmerzen oder zur Behandlung von Migräne, Diarrhoe, Harninkontinenz, Pruritus, inflammatorischen Reaktionen, allergischen Reaktionen, Alkohol-

15 und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch, Entzündungen oder zur Lokalanästhesie.

Die Verwendung wenigstens einer substituierten 1-Phenethylpiperidin-

20 Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen, zur Behandlung von Migräne, Diarrhoe, Harninkontinenz, Pruritus, inflammatorischen Reaktionen, allergischen Reaktionen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch, Entzündungen

25 oder zur Lokalanästhesie ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Tabletten, Patches, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen, Aerosolen oder in
5 multipartikulärer Form, beispielsweise in Form von Pellets oder Granulaten, vorliegen und als solche auch verabreicht werden.

Neben wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten 1-
Phenethylpiperidinverbindung der allgemeinen Formel I enthalten die
10 erfindungsgemäßen Arzneimittel üblicherweise weitere physiologisch verträgliche pharmazeutische Hilfsstoffe, die bevorzugt ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Trägermaterialien, Füllstoffen, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, oberflächenaktiven Stoffen, Farbstoffen, Konservierungsstoffen, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Aromen und
15 Bindemitteln.

Die Auswahl der physiologisch verträglichen Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, subkutan, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär,
20 intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich bevorzugt Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Pellets, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht
25 rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die

erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I auch verzögert freisetzen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgt mit Hilfe von
5 üblichen, dem Fachmann bekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der
10 Offenbarung.

Die an den Patienten zu verabreichende Menge der jeweiligen erfindungsgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindung der allgemeinen Formel I kann variieren und ist beispielsweise abhängig vom
15 Gewicht oder dem Alter des Patienten sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,005 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht des Patienten wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindung der allgemeinen Formel I appliziert.

20

Pharmakologische Untersuchungen:

1.) Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

25 Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959)) durchgeführt. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

- Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse mit einem Gewicht von 25 bis 30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der getesteten Verbindungen 0,3 ml/Maus einer 0,02 %igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45 °C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 - 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhielten.

- Die Verbindungen wurden in der Standarddosis von 10 mg/kg getestet. Die Hemmung der Writhingreaktionen durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Writhingreaktion behan. Tiere}}{\text{Writhingreaktion Kontrolle}} \times 100 \right]$$

2.) Analgesieprüfung im Tail-Flick-Test an der Maus

25

Die Mäuse wurden jeweils einzeln in einen Testkäfig gesetzt und die Schwanzbasis dem fokussierten Wärmestrahle einer elektrischen Lampe (Tail-flick-Typ 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess) ausgesetzt. Die Lampenintensität wurde so eingestellt, daß die Zeit vom Einschalten der Lampe bis zum plötzlichen

Wegzucken des Schwanzes (Schmerzlatenz) bei unbehandelten Mäusen 3 bis 5 Sekunden betrug. Vor der Applikation der Lösungen enthaltend die erfindungsgemäße Verbindung bzw. der jeweiligen Vergleichslösungen wurden die Mäuse innerhalb von fünf Minuten zweimal vorgetestet und der Mittelwert dieser Messungen als Vortestmittelwert berechnet.

Die Lösungen der erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I sowie die Vergleichslösungen wurden dann intravenös appliziert. Die Schmerzmessung wurde jeweils 10, 20, 40 und 60 Minuten nach der intravenösen Applikation durchgeführt. Die analgetische Wirkung wurde als Zunahme der Schmerzlatenz (% des maximal möglichen antinociceptiven Effektes) nach der folgenden Formel bestimmt:

$$[(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$$

15

Hierbei ist die Zeit T_0 die Latenzzeit vor der Applikation, die Zeit T_1 die Latenzzeit nach der Applikation der Wirkstoffkombination und die Zeit T_2 die maximale Expositionsdauer (12 Sekunden).

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele:

Die Ausbeuten der erfindungsgemäßen Beispielverbindungen wurden nicht optimiert.

5

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt eingesetzt.

10

Die dünnschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254 der Firma E. Merck, Darmstadt durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse von Laufmitteln für chromatographische

15

Untersuchungen sind in Volumen/Volumen angegeben.

(1-Phenethylpiperidin-4-yliden)essigsäureethylester (Ester 1)

50,0 g (246 mmol) 1-Phenethylpiperidin-4-on wurden in einem Gemisch aus
20 200 ml Natronlauge (32 Massen-%.) und 300 ml Toluol bei Raumtemperatur
gelöst. Unter Eisbadkühlung wurden 110 g (491 mmol) Triethylphosphonoacetat
zugetropft, das Eisbad entfernt und das so erhaltene Reaktionsgemisch weitere
30 Minuten nachgerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 1,5
Stunden zum Rückfluß erhitzt.

25 Die organische Phase wurde abgetrennt, mit circa 100 ml Wasser gewaschen,
über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum bei 500 bis 20 mbar
vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt (60 g) wurde
säulenchromatographisch mit Ether als Laufmittel (Säulendimension: Länge 50
cm, Durchmesser 8 cm) gereinigt. Es wurden 52,8 g (1-Phenethylpiperidin-4-

ylidenessigsäureethylester erhalten, entsprechend 79 % der theoretisch berechneten Ausbeute.

(1-Phenethylpiperidin-4-yliden)essigsäureethylester (Ester 2)

5

50,0 g (182 mmol) (1-Phenethylpiperidin-4-yliden)essigsäureethylester (Ester 1) wurden in 480 ml Essigsäureethylester gelöst und nach Zugabe von 0,1 g Palladium bei einem Wasserstoffdruck von 2 bar hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet war. Die so erhaltene Reaktionsmischung wurde
10. filtriert und im Vakuum vollständig eingeeengt. Es wurden 49.0 g (1-Phenethylpiperidin-4-yliden)essigsäureethylester erhalten, entsprechend 97 % der theoretisch berechneten Ausbeute.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1

15

1,1 Moläquivalente des jeweiligen primären Amins wurden in Tetrahydrofuran (circa 2 ml pro mmol Amin) gelöst, unter Eisbadkühlung 2,2 Moläquivalente n-Butyllithiumlösung (1,6 mol/l in Hexan) zugetropft und eine Stunde nachgerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Hilfe eines Trockeneisbades
20 abgekühlt und eine Lösung des jeweiligen Esters (1 Moläquivalent) in Tetrahydrofuran (circa 0,5 ml pro mmol Ester) zugetropft. Es wurde eine Stunde unter Trockeneiskühlung nachgerührt und über Nacht aufgewärmt. Nach Zugabe von halbgesättigter Ammoniumchloridlösung (circa 2,5 ml pro mmol Ester) wurde mehrfach mit Ether, Ethylacetat oder Dichlormethan
25 extrahiert, die so erhaltenen Extrakte vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum bei einem Druck von 500 bis 20 mbar vollständig eingeeengt.

- Zur Aufreinigung wurde das so erhaltene Rohprodukt, gegebenenfalls nach Waschen mit Hexan (circa 8 ml pro g Rohprodukt), in 2-Butanon (8,5 ml pro g Rohprodukt) gelöst, gegebenenfalls trockenes Methanol zugesetzt, um das Rohprodukt vollständig zu lösen, 0,5 Moläquivalente Wasser und 1,1
- 5 Moläquivalente Chlortrimethylsilan zugegeben und über Nacht gerührt. Das so erhaltene Hydrochlorid wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

- Die nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 hergestellten beispielgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen, der jeweils eingesetzte Ether,
- 10 das zur Extraktion eingesetzte Lösungsmittel, die Art der Aufreinigung sowie die Ausbeute in % der theoretisch bestimmten Ausbeute sind in der nachfolgenden Tabelle 1 angegeben:

Tabelle 1:

15

Beispiel-Nr.	Verbindung	ein-gesetzter Ester	Extraktion	Aufreinigung		Ausbeute in %
				Hexan-Wäsche	Methanol-Zusatz	
1	2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylacetamid	2	Ethylacetat	---	X	67
3	2-(1-Phenethylpiperidin-4-yliden)-N-phenylacetamid	1	Diethylether	---	---	77
4	N-(2-Methoxyphenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-acetamid	2	Ethylacetat	X	---	73
5	N-(4-Methoxyphenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-acetamid	2	Dichlormethan	---	X	76
6	2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-(2-trifluormethoxyphenyl)acetamid	2	Ethylacetat	X	---	63
9	N-(3-Methoxyphenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)acetamid	2	Diethylether	---	---	69

10	N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)acetamid.	2	Dichlor-methan	---	---	69
11	N-(4-Chlor-2-fluorphenyl)-2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)acetamid	2	Ethylacetat	X	---	22
13	[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]-(3-trifluormethylphenyl)amin	2	Diethyl ether	---	---	94

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2:

- 5 Drei Moläquivalente Lithiumaluminiumhydrid (2,3 mol/l in Tetrahydrofuran) wurden in Tetrahydrofuran (circa 1,3 ml pro mmol Lithiumaluminiumhydrid) mit einem Moläquivalent Aluminiumchlorid umgesetzt, eine Stunde nachgerührt und anschließend ein Moläquivalent des jeweiligen Amids, gelöst in Tetrahydrofuran (circa 2 ml pro mmol Amid) zugegeben. Es wurde über Nacht bei 20 bis 25 °C
- 10 gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz durch Zugabe von Kaliumhydroxidlösung (3 mol/l) basisch gestellt und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und das entsprechende Hydrochlorid gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 gefällt.

- 15 Die nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 hergestellten beispielgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen sowie die Ausbeute in % der theoretisch bestimmten Ausbeute sind in der nachfolgenden Tabelle 2 angegeben:

20

25

Tabelle 2:

Beispiel Nr	Verbindung	Ausbeute an Hydrochlorid in %
2	[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]phenylamin	73
7	(4-Methoxyphenyl)-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]amin	97
8 ^a	2-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethylamino]phenol	29
12	2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-(3-trifluormethylphenyl)acetamid	58
14	(3-Methoxyphenyl)-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]amin	73
16	(4-Chlor-2-fluorphenyl)-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]amin	70

- 5 a: Bei der Herstellung dieser beispielgemäßen Verbindung wurde gleichzeitig auch der Methylether gespalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3:

- 10 Zu drei Moläquivalenten Diisobutylaluminiumhydrid (1,5 mol/l in Toluol) wurde unter Rühren bei einer Temperatur von 20 bis 25 °C ein Moläquivalent des entsprechenden Methylethers, gelöst in Toluol (2 ml pro mmol des Methylethers), zugetropft und anschließend über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach der Abkühlung wurden bei Eisbadkühlung unter Rühren nacheinander
- 15 Ethanol und Wasser (jeweils 1 ml pro mmol Ethylether) so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 20 °C stieg. Anschließend ließ man den Ansatz für circa

4 Stunden im Eisbad ruhen, bevor über Filtererde abgesaugt wurde. Dann wurde mit Toluol nachgewaschen, das Filtrat eingengt und das entsprechende Hydrochlorid gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 gefällt.

- 5 Die nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 hergestellten beispielgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen sowie die Ausbeute in % der theoretisch bestimmten Ausbeute sind in der nachfolgenden Tabelle 3 angegeben:

10 **Tabelle 3:**

Beispiel Nr	Verbindung	Ausbeute an Hydrochlorid in %
15	4-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethylamino]phenol	42
17	3-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethylamino]phenol	69

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4:

15

Ein Äquivalent des jeweiligen Amins wurde in Dichlormethan (circa 5 ml pro mmol) gelöst, eine Spatelspitze (ca. 5 bis 20 mg) 4-Dimethylaminopyridin und 1,05 Moläquivalente Triethylamin zugegeben. Der Ansatz wurde mit einem Eis/Methanol-Bad abgekühlt, 1,05 Moläquivalente des jeweiligen Säurechlorids

20 zugetropft und anschließend zwei Stunden unter Aufwärmen bei einer Temperatur von 20 bis 25 °C nachgerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit verdünnter Kaliumhydroxidlösung (ca. 5 ml pro mmol; 2-3 mol/l basisch gestellt, kurz gerührt und dann wiederholt mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und das entsprechende

5 Hydrochlorid gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 gefällt.

Die nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 hergestellten beispielgemäßen substituierten 1-Phenethylpiperidinverbindungen sowie die Ausbeute in % der theoretisch bestimmten Ausbeute sind in der nachfolgenden Tabelle 4

10 angegeben:

Tabelle 4:

Beispiel Nr	Verbindung	Ausbeute an Hydrochlorid in %
18	N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]acetamid	59
19	N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]propionamid	43
20	N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-[2-(1-phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]benzamid	59
21	N-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]-N-(3-trifluormethylphenyl)acetamid	26
22	N-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]-N-phenylacetamid	73
23	N-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]-N-phenylpropionamid	71
24	N-[2-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)ethyl]-N-phenylbenzamid	65

Pharmakologische Untersuchungen:**1.) Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus:**

- 5 Die vertiefte Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus durchgeführt, wie obenstehend beschrieben.

- Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine analgetische Wirkung. Die Ergebnisse ausgewählter Writhing-Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle 5 zusammengefaßt.
- 10

2.) Analgesieprüfung im Tail-Flick-Test an der Maus:

- 15 Die vertiefte Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Tail-Flick-Test an der Maus durchgeführt, wie obenstehend beschrieben.

- Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine analgetische Wirkung. Die Ergebnisse ausgewählter Untersuchungen sind ebenfalls in der nachfolgenden Tabelle 5 zusammengefaßt.
- 20

Tabelle 5:

Beispiel Nr.	Antinociceptive Wirkung prozentual zur Kontrollgruppe ^b	SCHMERZ-MODELL
1	56 (0,1)	Tail-Flick
2	100 (10)	Writhing
3	69 (10)	Writhing
4	100 (10)	Writhing
5	100 (10)	Writhing
6	99 (10)	Writhing
7	100 (10)	Writhing
8	100 (10)	Writhing
9	56 (1)	Writhing
10	100 (10)	Writhing
11	100 (10)	Writhing
12	21 (1)	Tail-Flick
13	31 (1)	Tail-Flick
14	100 (10)	Writhing
15	100 (10)	Writhing
16	80 (10)	Writhing
	31 (10)	Tail-Flick
17	100 (10)	Writhing
18	100 (10)	Writhing
19	100 (10)	Writhing
	35 (1)	Tail-Flick
20	88 (10)	Writhing
	23 (1)	Tail-Flick
21	100 (10)	Writhing
	34 (1)	Tail-Flick
22	24 (1)	Tail-Flick
23	99 (10)	Writhing
24	100 (10)	Writhing
	24 (1)	Tail-Flick

5

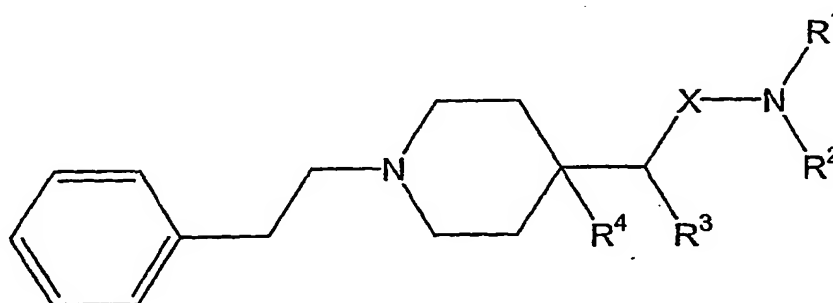
b: In Klammern ist jeweils die Dosierung in mg/kg bei intravenöser Applikation angegeben.

Die untersuchten beispielgemäßen substituierten 1-

10 Phenethylpiperidinverbindungen zeigen eine gute analgetische Wirksamkeit.

Patentansprüche:

1. Substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen der allgemeinen Formel I



I,

worin

X für eine Methylen-(CH₂)- oder Carbonyl-(C=O)-Gruppe steht,

R¹ für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

R² für H, COR⁵, SO₂R⁵, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₁₋₁₀-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest einfach ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₂₋₁₀-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten oder zumindest einfach ungesättigten cycloaliphatischen C₃₋₈-Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, steht,

R^3 und R^4 jeweils für H oder zusammen für eine Bindung stehen,

5 R^5 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C_{1-10} -Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest einfach ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C_{2-10} -Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten oder zumindest einfach ungesättigten cycloaliphatischen C_{3-8} -Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

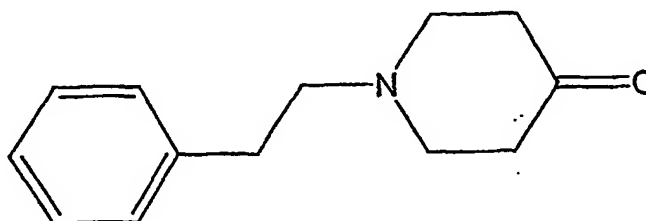
10 als freie Base oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes sowie entsprechender Racemate, Enantiomeren und Diastereomeren.

- 20 2. Substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X für eine Methylen- (CH_2) -Gruppe steht.
3. Substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest steht.
- 25 4. Substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 für H, COR^5 , SO_2R^5 oder für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest, vorzugsweise für H oder COR^5 steht.

5. Substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R^3 und R^4 jeweils für H stehen.
- 5 6. Substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^5 für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest steht.

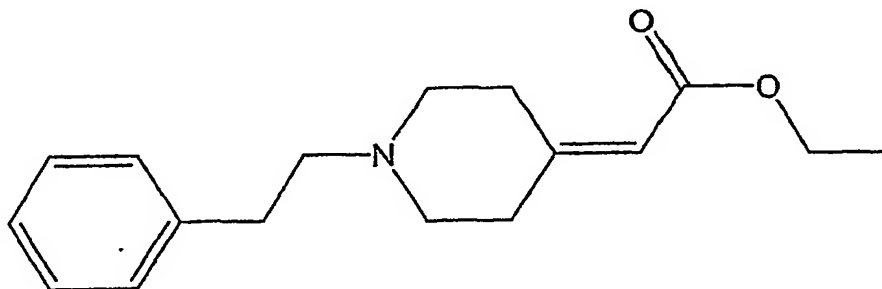
8. Verfahren zur Herstellung von substituierten 1-Phenethylpiperidin-
verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1
bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

5 (a) 1-Phenethylpiperidin-4-on der Formel II



II

10 mit Triethylphosphonoacetat in Lösung zu (1-Phenethylpiperidin-4-
yliden)-essigsäureethylester der Formel III

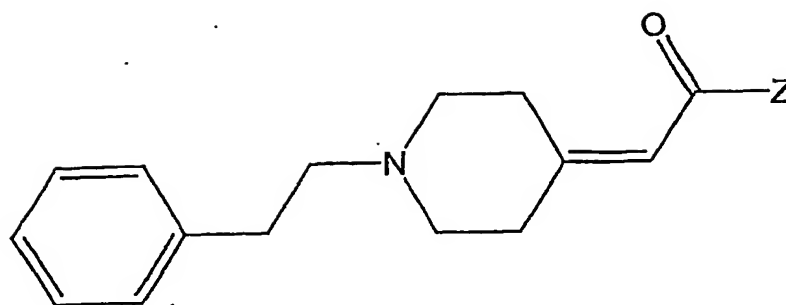


III

umgesetzt und dieser gegebenenfalls nach üblichen Methoden gereinigt
und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert wird,

15

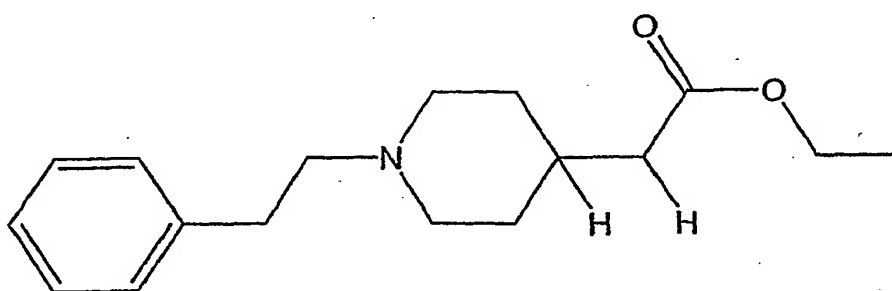
(b) gegebenenfalls der (1-Phenethylpiperidin-4-yliden)-
essigsäureethylester der Formel III nach üblichen Methoden in eine
Verbindung der allgemeinen Formel IV überführt,



IV

5 worin Z für eine Gruppe steht, die das Carbonylkohlenstoffatom für die Umsetzung mit einem Amin aktiviert, die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel IV gegebenenfalls nach üblichen Methoden gereinigt und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert wird,

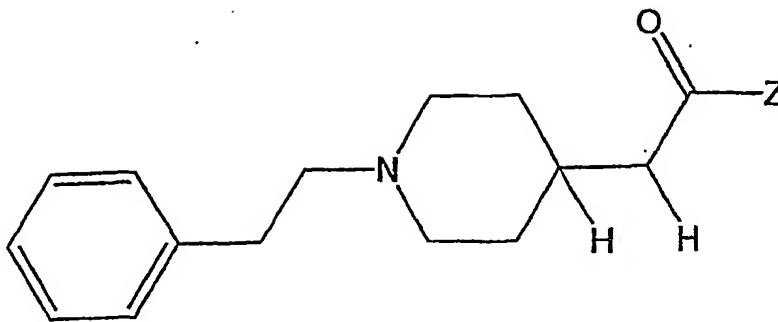
10 (c) gegebenenfalls wenigstens eine der Verbindungen der Formel III oder IV in Lösung zu einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel III'



III'

15

oder zu einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel IV'

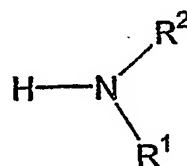


IV'

reduziert und die entsprechende Verbindung gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden gereinigt und/oder gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden isoliert wird,

5

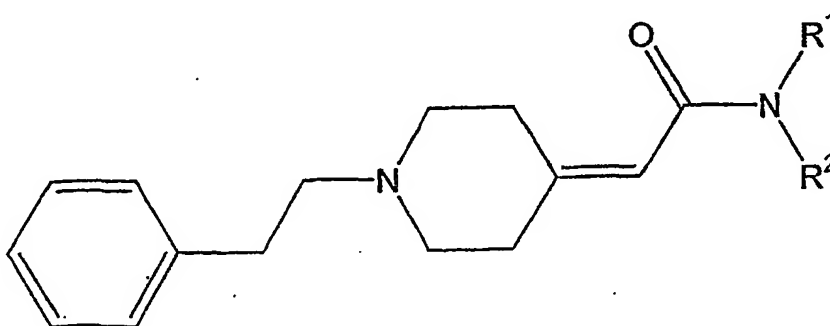
(d) wenigstens eine Verbindung der Formel III, III', IV und IV' in Lösung mit einem primären oder sekundären Amin der allgemeinen Formel V,



V

10

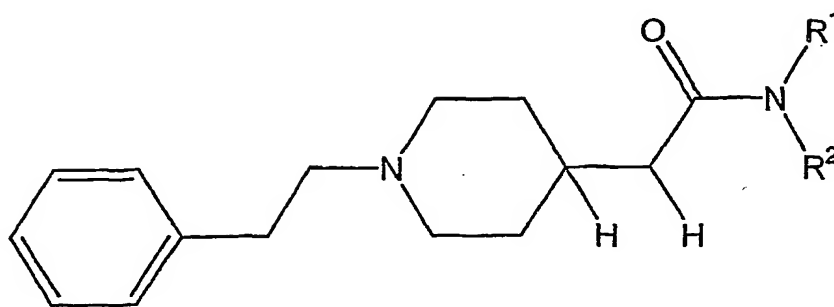
worin R¹ und R² die Bedeutung gemäß der oben angegebenen allgemeinen Formel I haben, zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel Id



Id

15

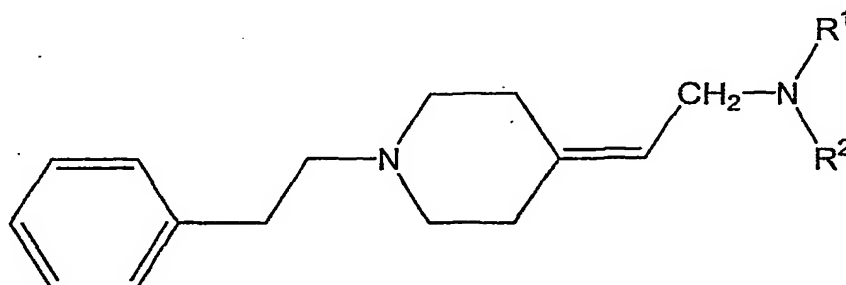
und/oder wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel Id'



Id'

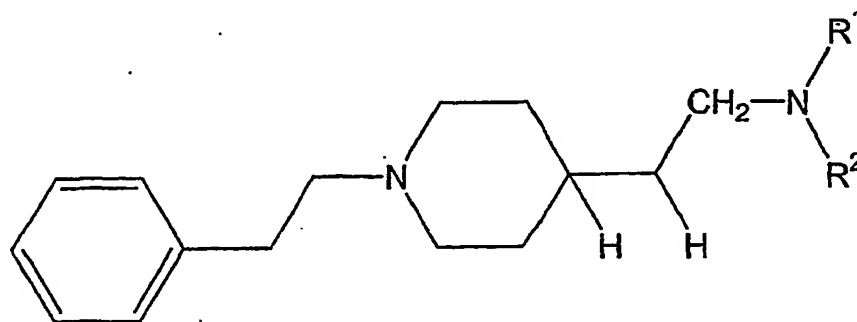
umsetzt und diese gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden
 5 gereinigt und/oder gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden
 isoliert wird,

(e) gegebenenfalls wenigstens eine der Verbindungen der allgemeinen
 Formel Id und/oder Id' durch Reduktion in Lösung in wenigstens eine
 10 Verbindung der allgemeinen Formel Ie



Ie

und/oder wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel Ie'.



1e'

überführt, worin R¹ und R² jeweils Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben,
 5 und diese gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden gereinigt
 und/oder gegebenenfalls jeweils nach üblichen Methoden isoliert wird,

(f) gegebenenfalls wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel
 1e und/oder 1e', worin der Rest R² für H steht, nach üblichen, dem
 10 Fachmann bekannten Methoden in wenigstens eine Verbindung der
 allgemeinen Formel 1e und/oder 1e' überführt, worin der Rest R² für
 COR⁵, SO₂R⁵, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten,
 gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₁₋₁₀-Rest,
 einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest
 15 einfach ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₂₋₁₀-
 Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten,
 gesättigten oder zumindest einfach ungesättigten cycloaliphatischen C₃₋₈-
 Rest, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-
 oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe
 20 gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-
 oder Heteroaryl-Rest steht, wobei der Rest R⁵ die oben angegebene
 Bedeutung hat und diese gegebenenfalls nach üblichen Methoden
 gereinigt und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert wird.

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß Z für OH, Cl oder einen Succinimid-Rest steht.
- 5 10. Verfahren gemäß Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion zu den Verbindungen der Formel III' oder IV' mit Wasserstoff in Gegenwart eines Übergangsmetall-Katalysators, vorzugsweise in Gegenwart von Palladiumstaub durchgeführt wird.
- 10 11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit einem primären oder sekundären Amin der allgemeinen Formel V in Gegenwart von n-Butyllithium durchgeführt wird.
- 15 12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ie oder Ie' mit in situ aus Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumtrichlorid erzeugten Aluminiumhydrid (Alan) in einem organischen Lösungsmittel erfolgt.
- 20 13. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine substituierte 1-Phenethylpiperidinverbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
- 25 14. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Bekämpfung von Schmerzen.
15. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von Migräne.
16. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von Diarrhoe.

17. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von Harninkontinenz.
18. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von Pruritus.
- 5 19. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von inflammatorischen Reaktionen.
- 10 20. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von allergischen Reaktionen.
21. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch.
- 15 22. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit.
23. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung von Entzündungen.
- 20 24. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Lokalanästhesie.

25. Verwendung wenigstens einer substituierten 1-
Phenethylpiperidinverbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerz oder zur
Behandlung von Migräne, Diarrhoe, Harninkontinenz, Pruritus,
inflammatorischen Reaktionen, allergischen Reaktionen, Alkohol-
und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch, Alkohol- und/oder
Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit oder Entzündungen oder
zur Lokalanästhesie.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/07379

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/445 A61K31/4545 C07D211/26 C07D211/32 C07D211/70
C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 248 877 A (RISSI ERWIN ET AL) 3 February 1981 (1981-02-03) abstract column 28, line 60,61; example 13 claims --- -/-	1-6,8-25

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 August 2002

Date of mailing of the International search report

04/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07379

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HUEGI B S ET AL: "SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL STUDIES OF 4,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINES: A NEW CLASS OF COMPOUNDS WITH POTENT ANALGESIC PROPERTIES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 26, no. 1, 1983, pages 42-50, XP000608931 ISSN: 0022-2623 abstract page 44; examples 15,24,48; table 1 page 45, paragraphs 3-6 page 46, column 1	1-6,8-25
A	US 5 446 052 A (EMONDS-ALT XAVIER ET AL) 29 August 1995 (1995-08-29) abstract claims examples	1-6,8-25

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

Continuation of I.2

Claim: 7

The individual compounds indicated in the current Claim 7 fall outside the generic expression of Formula I of Claim 1. There is no support for said compounds in the description. The subject matter of said claim was therefore not searched (PCT Article 5 and 6).

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07379

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4248877	A	03-02-1981	CH 587812 A5	13-05-1977
			CH 586198 A5	31-03-1977
			CH 587822 A5	13-05-1977
			CH 586199 A5	31-03-1977
			CH 587823 A5	13-05-1977
			AU 510087 B2	05-06-1980
			AU 1220976 A	22-09-1977
			FR 2304341 A2	15-10-1976
			GB 1546510 A	23-05-1979
			JP 51115479 A	12-10-1976
			US 4178377 A	11-12-1979
			BE 839835 A4	20-09-1976
			AT 351535 B	25-07-1979
			AT 509774 A	15-01-1979
			AT 355020 B	11-02-1980
			AT 946976 A	15-07-1979
			AU 7030774 A	08-01-1976
			BE 816724 A1	23-12-1974
			CA 1027119 A1	28-02-1978
			DD 113225 A5	20-05-1975
			DE 2429373 A1	16-01-1975
			DK 316574 A	17-02-1975
			ES 427536 A1	01-01-1977
			ES 448393 A1	01-12-1977
			FI 181174 A ,B,	23-12-1974
			FR 2241313 A1	21-03-1975
			GB 1475151 A	01-06-1977
			HK 480 A	11-01-1980
			HU 168305 B	28-03-1976
			IE 39519 B1	25-10-1978
			IL 45076 A	31-01-1979
			JP 50036471 A	05-04-1975
			MY 18480 A	31-12-1980
			NL 7408120 A	24-12-1974
			NO 742165 A	20-01-1975
			SE 396382 B	19-09-1977
			SE 7407914 A	23-12-1974
			ZA 7404025 A	28-01-1976
US 5446052	A	29-08-1995	FR 2676053 A1	06-11-1992
			US 5877321 A	02-03-1999
			AU 656373 B2	02-02-1995
			AU 1591792 A	11-03-1993
			BR 9201657 A	15-12-1992
			CA 2067834 A1	04-11-1992
			CS 9201330 A3	18-11-1992
			EP 0512902 A1	11-11-1992
			FI 921952 A	04-11-1992
			FI 970043 A	03-01-1997
			FR 2676225 A1	13-11-1992
			FR 2676226 A1	13-11-1992
			FR 2676227 A1	13-11-1992
			HU 65374 A2	02-05-1994
			IE 921366 A1	04-11-1992
			IL 101763 A	15-04-1997
			IL 115409 A	14-11-1996
			JP 5262732 A	12-10-1993
			MX 9202025 A1	01-11-1992

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07379

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5446052	A	NO 921735 A ,B,	04-11-1992
		NZ 242585 A	28-03-1995
		RU 2099327 C1	20-12-1997
		US 5300648 A	05-04-1994
		ZA 9203177 A	11-10-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07379

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/445 A61K31/4545 C07D211/26 C07D211/32 C07D211/70
C07D401/12

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 4 248 877 A (RISSI ERWIN ET AL) 3. Februar 1981 (1981-02-03) Zusammenfassung Spalte 28, Zeile 60,61; Beispiel 13 Ansprüche -/-	1-6, 8-25



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. August 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/09/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stix-Malaun, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/07379

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>HUEGI B S ET AL: "SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL STUDIES OF 4,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINES: A NEW CLASS OF COMPOUNDS WITH POTENT ANALGESIC PROPERTIES"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 26, Nr. 1, 1983, Seiten 42-50, XP000608931</p> <p>ISSN: 0022-2623</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Seite 44; Beispiele 15,24,48; Tabelle 1</p> <p>Seite 45, Absätze 3-6</p> <p>Seite 46, Spalte 1</p>	1-6,8-25
A	<p>US 5 446 052 A (EMONDS-ALT XAVIER ET AL)</p> <p>29. August 1995 (1995-08-29)</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Ansprüche</p> <p>Beispiele</p>	1-6,8-25

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____
2. ☒ Ansprüche Nr. 7
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 7

Die Einzelverbindungen des geltenden Anspruchs 7 fallen nicht unter den generischen Ausdruck der Formel I des Anspruchs 1. Besagte Verbindungen finden keine Stützung in der Beschreibung. Der Gegenstand des besagten Anspruchs wurde daher nicht recherchiert (Artikel 5,6 PCT).

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCI/EP 02/07379

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4248877	A	03-02-1981	CH 587812 A5 13-05-1977
			CH 586198 A5 31-03-1977
			CH 587822 A5 13-05-1977
			CH 586199 A5 31-03-1977
			CH 587823 A5 13-05-1977
			AU 510087 B2 05-06-1980
			AU 1220976 A 22-09-1977
			FR 2304341 A2 15-10-1976
			GB 1546510 A 23-05-1979
			JP 51115479 A 12-10-1976
			US 4178377 A 11-12-1979
			BE 839835 A4 20-09-1976
			AT 351535 B 25-07-1979
			AT 509774 A 15-01-1979
			AT 355020 B 11-02-1980
			AT 946976 A 15-07-1979
			AU 7030774 A 08-01-1976
			BE 816724 A1 23-12-1974
			CA 1027119 A1 28-02-1978
			DD 113225 A5 20-05-1975
			DE 2429373 A1 16-01-1975
			DK 316574 A 17-02-1975
			ES 427536 A1 01-01-1977
			ES 448393 A1 01-12-1977
			FI 181174 A ,B, 23-12-1974
			FR 2241313 A1 21-03-1975
			GB 1475151 A 01-06-1977
			HK 480 A 11-01-1980
			HU 168305 B 28-03-1976
			IE 39519 B1 25-10-1978
			IL 45076 A 31-01-1979
			JP 50036471 A 05-04-1975
			MY 18480 A 31-12-1980
			NL 7408120 A 24-12-1974
			NO 742165 A 20-01-1975
			SE 396382 B 19-09-1977
			SE 7407914 A 23-12-1974
			ZA 7404025 A 28-01-1976
US 5446052	A	29-08-1995	FR 2676053 A1 06-11-1992
			US 5877321 A 02-03-1999
			AU 656373 B2 02-02-1995
			AU 1591792 A 11-03-1993
			BR 9201657 A 15-12-1992
			CA 2067834 A1 04-11-1992
			CS 9201330 A3 18-11-1992
			EP 0512902 A1 11-11-1992
			FI 921952 A 04-11-1992
			FI 970043 A 03-01-1997
			FR 2676225 A1 13-11-1992
			FR 2676226 A1 13-11-1992
			FR 2676227 A1 13-11-1992
			HU 65374 A2 02-05-1994
			IE 921366 A1 04-11-1992
			IL 101763 A 15-04-1997
			IL 115409 A 14-11-1996
			JP 5262732 A 12-10-1993
			MX 9202025 A1 01-11-1992

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In tionales Aktenzeichen
PCT/EP 02/07379

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5446052 A		NO 921735 A , B ,	04-11-1992
		NZ 242585 A	28-03-1995
		RU 2099327 C1	20-12-1997
		US 5300648 A	05-04-1994
		ZA 9203177 A	11-10-1993

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) Juli 1992